Münster i/W. 1934. № 52 Med Diss.

Aus der Frauenklinik
der Medizinischen Akademie in Düsseldorf.
(Direktor: Professor Dr. H. Schmidt).

Die neueren Methoden zur Bestimmung der Frühschwangerschaft

unter besonderer Berücksichtigung u. experimenteller Nachprüfung der neuesten Methoden von Dr. E. Manoiloff (Leningrad)

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Würde eines doctor medicinae
durch die Medizinische Fakultät der Westfälischen
Wilhelms-Universität zu Münster
in Gemeinschaft mit der Medizinischen Akademie
in Düsseldorf

vorgelegt von

Josef Feldmüller
Assistenzarzt
in Bochum.

1 . 9 . 3 . 3

Gedruckt in der Dissertationsdruckerei Robert Kleinert, Quakenbrück.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Akademie in Düsseldorf und der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität in Münster.

gez.: i. V. Manteufel
Rektor der Medizinischen Akademie Düsseldorf.

gez.: von Szily
Dekan der Medizinischen Fakultät Münster.

gez.: Schmidt
1. Berichterstatter.

gez.: Esch
2. Berichterstatter.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Vorwort.

Zur Zeit der Schwangerschaft entstehen im Organismus Veränderungen, die ihresgleichen in der lebenden Natur nicht wiederfinden. Sie nehmen ihren Beginn mit dem Augenblick der Nidation des Eies auf der Schleimhaut und lassen fast kein Organ oder Gewebe des Körpers unbeeinflußt. Es ist selbstverständlich, daß diese Veränderungen, die schon in den ersten Stadien der Befruchtung und Eientwicklung ihren Anfang nehmen, dem wissenschaftlichen Forschungstrieb Anlaß geben mußten, sie nutzbringend für entscheidende Fragen in der Geburtshilfe zu verwerten. In den ersten Schwangerschaftsmonaten wird ärztlicher Rat am häufigsten nachgesucht, um über den Eintritt der Befruchtung Klarheit zu bekommen. Aber gerade in diesem Zeitabschnitt ist die Erkennung der Schwangerschaft mit Schwierigkeiten verbunden.

Das Bestreben, die Schwangerschaft zu einem früheren Zeitpunkt zu erkennen, und womöglich schon dann zu einer sicheren Feststellung zu kommen, wenn die manuelle Untersuchung noch keinen sicheren Anhaltspunkt gibt, hat in den letzten Jahrzehnten eine Reihe von Methoden geschaffen, die fast jede bei Schwangeren nachgewiesene biologische oder chemisch-biologische Umstellung zur Grundlage nehmen.

Von allen diesen Schwangerschaftsreaktionen, zu deren Auswertung viel Zeit und Arbeit geopfert wurde, haben nur wenige restlose Anerkennung gefunden.

Viele Methoden, die biologisch von großem Interesse sind, haben sich als nicht spezifisch für die Schwangerschaft erwiesen und haben für die Frühdiagnose keine Bedeutung. Ich erinnere nur an die Weichhardtsche und Kottmannsche Reaktion, an die Hautreaktion nach Engelborn und Wintz, an die Cobragiftreaktion und die Meiostagminreaktion.

Es können in dieser Arbeit nur Methoden Berücksichtigung finden, die einerseits durch ihre Wegbahnung auf dem Gebiete der Schwangerschaftsbestimmung historischen Wert beanspruchen

dürfen, andererseits für die Schwangerschaftsdiagnose verwertbar und bedeutungsvoll sind. Die Kritik der einzelnen Reaktionen soll veranschaulichen, inwieweit die aufgeführten Methoden heute noch für die Feststellung der Frühschwangerschaft in Frage kommen.

Die alimentäre Glykosurie. (1.)

In der Schwangerschaft besteht eine verminderte Toleranz für Kohlehydratzufuhr. Die Ursache liegt in der Leber. Diese büßt ihre normale Eigenschaft der Glykogenspeicherung teilweise ein, daher gelangt ein Teil des Zuckers direkt in das Blut, der Blutzuckerspiegel steigt über die Norm und bei der vermehrten Durchlässigkeit der Nierenepithelien für Zucker kommt es schon eher als sonst zur Glykosurie. Diese Tatsache haben Frank und Nothmann zur Herbeiführung einer alimentären Glykosurie benutzt.

Nach Frank-Nothmann ist die Probe in 290 Fällen in 69 Prozent positiv ausgefallen. O. Gragert (2.) hat an der Greifswalder Klinik diese Methode überprüft und nicht so gute Resultate erreichen können. Er ist vielmehr zu der Ueberzeugung gekommen, daß die Verminderung der Kohlehydrattoleranz des Organismus in der Schwangerschaft ganz wesentlichen individuellen Schwankungen unterworfen ist. Auch der Vorschlag von Porges und Nowack, die bei der Frühschwangerschaft nach etwa achtstündiger Kohlehydratentziehung einsetzende Azetonurie, dem Symptom eines vermehrten Kohlehydratverbrauchs, für die Diagnostik der Frühschwangerschaft zu verwerten, hat uns nicht weiter gebracht.

Die Phloridzinreaktion (Maturin).

Bessere Resultate als die vorstehend aufgeführte Harnreaktion weist die sogenannte Maturinprobe auf. Schon normalerweise tritt nach Injektion von Phloridzin eine Zuckerausscheidung auf, ohne daß hierbei eine Erhöhung des Blutzuckerspiegels nachweisbar ist. Von dieser Tatsache ausgehend, konnten Kamnitzer (3.) und Joseph sowie später Zondek experimentell beweisen, daß in der Schwangerschaft wesentlich geringere Mengen von Phloridzin als sonst zur Erzeugung eines renalen Diabetes genügen. Seit längerer Zeit wird das Phloridzin unter Zusatz von Eukain B. unter dem Namen Maturin (Schering) injektionsfertig gehandelt und sicherlich von einer größeren Anzahl von Aerzten im Rahmen der sonstigen Untersuchungen zur Diagnostik der Frühgravidität herangezogen. Ueber die Unter-

suchungsergebnisse mit Maturin ist naturgemäß von den verschiedensten Seiten berichtet worden. Trotzdem will ich hier die Resultate, die Dr. O. Gragert (2.) an größerem Material gesammelt hat, und die verdienen, zur abschließenden Kritik über die Brauchbarkeit der Phloridzinprobe herangezogen zu werden, kurz wiedergeben. Die in der nachstehenden Tabelle gewonnenen Resultate sind das Ergebnis von methodisch vorgenommenen Nachprüfungen der Phloridzinempfindlichkeit, nicht nur gravider, sondern auch nichtgravider Frauen. Besondere Beachtung verdienen die 68 Fälle von ganz jungen Graviditäten bis zum Ende des 2. Monats, von denen nur 54 Fälle eine positive Reaktion ergaben, und andererseits die 100 nichtgraviden Fälle, die sogar 25 Fehlschläge aufweisen. In Prozentzahlen ausgedrückt, ist die Reaktion im 1. und 2. Schwangerschaftsmonat in 79 % der Fälle positiv, während bei nichtgraviden Frauen die Reaktion nur in 75 % der Fälle eine richtige Auskunft gibt.

Phloridzinprobe (Maturin).

	Fälle	Richtig	Falsch	Sicherheit
Gravide I.—II.	68	54	14	79 %
Gravide III.—IV.	21	14	7	50 %
Gravide I.—IV.	89	68	21	96 %
Nichtgravide	100	75	25	75 %
Gesamtzahl	189	143	46	75,7 %

Aus allem geht hervor, daß zwar in der Mehrzahl der Fälle von Schwangerschaften der ersten 3 Monate eine erhöhte Phloridzinempfindlichkeit der Niere vorliegt und dementsprechend die Maturinprobe häufig positiv ausfallen läßt, daß aber immerhin ¼ der nichtgraviden Fälle, ohne daß hier besondere Erkrankungen vorliegen, eine gleiche Phloridzinüberempfindlichkeit der Nieren zeigt. Mit anderen Worten, es läßt sich infolge der vorhandenen Treffsicherheit von nur 75 Prozent mittels der Maturinprobe lediglich die Registrierung eines weiteren Schwangerschaftszeichens ermöglichen. Ich werde bei allen Methoden auch Urteile und Ergebnisse anderer Autoren nennen, um mich einerseits vor Einseitigkeit zu schützen, andererseits aber Vergleichsuntersuchungen und Ergebnisse für eine einigermaßen richtige Prozentzahl zu haben.

Bei 45 Gesamtfällen haben Joseph und Rabau in 93 Prozent der Fälle, Burgert (4.) bei 60 Gesamtfällen in 83 Prozent

und Levin (5.) unter 67 Fällen in 94 Prozent der Fälle eine positive Probe erreicht. Alle drei haben bessere Werte erzielt als Gragert. Man darf aber nicht vergessen, daß das Gesamtmaterial der drei genannten Autoren noch nicht die Zahl der von Gragert geprüften Fälle erreicht.

Die qualitative und quantitative Antithrombinbestimmung nach Dienst. (6.)

Dienst hat seit dem Jahre 1922 in mehrfachen Veröffentlichungen Reaktionen bekanntgegeben, die Bezug nehmen auf das vermehrte Auftreten von Antithrombin im Verlaufe der Schwangerschaft. Er stellte fest, daß Blutserum, Fruchtwasser und der Urin von normalen Schwangeren auffallend viel Metathrombin, d. h. an Antithrombin gebundenes Thrombin, enthält gegenüber normalen Zuständen und toxischer Gravidität. Das Antithrombin gibt als charakteristisches Merkmal in diesen drei Sekreten positive Biuretprobe. Nach Wolf entsteht das Antithrombin in der Leber und kann aus Oxalatplasma in reinem Zustand gefällt werden. Erst die Gerinnung des Blutes bewirkt eine Bindung des Antithrombins mit einem Teil des Thrombins zu dem unwirksamen Metathrombin. Dienst stellte weiter fest, daß die Menge des aus 1 ccm Plasma gewonnenen Antithrombins lediglich zur Bindung der Fermentwirkung des Thrombins ausreicht, das in $^1/_{12}$ — $^1/_{10}$ — $^1/_8$ ccm dazugehörigen Serums enthalten ist. Bei Schwangeren findet ein erheblicher Anstieg der Antithrombinmenge statt. Als Charakteristikum für das Antithrombin bezeichnet Dienst seine Nachweisbarkeit durch die Biuretprobe. Er stellte Serienuntersuchungen mit 1, 2, 3, 7, 14, 29, 49 Tropfen Serum bei je 10 ccm Leitungswasser an. Bis zum vierten Schwangerschaftsmonat beobachtete er im 1. Röhrchen eine deutlich kirschrote Verfärbung, im 2. eine blaurote und im 3., 4. und 5. eine intensiv blaue Färbung. Bei normalen Nichtgraviden soll sich lediglich eine Farblosigkeit oder allenfalls ein hellblauer Schimmer bzw. eine schneeweiße Färbung zeigen. Dienst nahm an, daß beim Kochen des Gemisches bei 56 Grad Celsius bereits eine Zerstörung des Thrombins stattfindet, und daß das hitzebeständige Antithrombin mit Ninhydrin eine Verbindung eingeht, die von einer bestimmten Menge ab durch ihre Blaufärbung ohne weiteres nachzuweisen ist. Später hielt Dienst seine Biuretprobe für zu subjektiv und ungeeignet, eine genaue Beurteilung der Farbtöne zu ermöglichen. Die Ninhydrinprobe modifizierte er dahingehend, daß er nur noch 1 Tropfen Serum zu 0,3 ccm Ninhydrin verwandte. Außerdem

wies er darauf hin, daß schon ein geringer Grad von Schwangerschaftstoxikose infolge des dann zerstörten Antithrombingleichgewichts unklare Resultate bewirke. Später hat Dienst eine weitere Methode der quantitativen Antithrombinbestimmung als geeignet für die Diagnostik der Frühgravidität bezeichnet. Er ging davon aus, daß, wie schon erwähnt, das Antithrombin aus Oxalatplasma durch Essigsäure in reinem Zustand fällbar ist, und davon, daß es ihm gelang, durch Einwirkung von Essigsäure auf einen von Placenta, Schilddrüse und Ovarium durch Extraktion mit physiologischer Kochsalzlösung gewonnenen Mazerationsextrakt das Antithrombin darzustellen. Zu 2 ccm Serum fügte er in einem Albuminimeter die doppelte Menge einer konzentrierten Kochsalzlösung und nach gutem Vermengen 5 Tropfen einer 20prozentigen Essigsäurelösung hinzu. Nach einer Minute erfolgte ein weiteres Zufüllen von Wasser bis zur Marke R und vorsichtiges Durcheinandermengen. Nach 24 Stunden wird analog der Esbachschen Methodik die Menge des Niederschlags abgelesen. Dienst nimmt für das Normalserum einen mit dieser Methodik nachweisbaren Antithrombingehalt von 0,12 bis 0,16 $^0/_{00}$ an, eine Menge, die schon im zweiten Schwangerschaftsmonat auf 2,0 bis 2,5 $^0/_{00}$ und später sogar noch höher steigen soll. Es war selbstverständlich, daß die Dienstsche Methode einer scharfen Kritik sich unterziehen lassen mußte, zumal Dienst in keiner seiner Arbeiten eine genaue Prozentzahl für seine Erfolge angab. An der Greifswalder Universitäts-Frauenklinik wurden die von Dienst beschriebenen Versuche und Methoden nachgeprüft und einer eingehenden Kritik unterzogen. O. Gragert (2) schreibt, daß bei der Dienstschen Methodik eine erhebliche Labilität der Reaktion zutage tritt, und daß diese nicht nur in starkem Umfange bei den Nichtschwangerensera, sondern auch bei den Gravidensera ganz deutlich ist.

Nachstehende Tabelle zeigt dies eindeutig.

Quantitative Antithrombinbestimmung im Albuminimeter nach Dienst.

Nichtgravide	Ergebnis:
17	0,07 bis 0,14 $^0/_{00}$
13	0,15 bis 0,3 $^0/_{00}$
Gravide, mens I—IV.	
2	0,35 bis 0,53 $^0/_{00}$
21	0,07 bis 0,3 $^0/_{00}$
6	0,05 $^0/_{00}$

Gragert schreibt dann weiter: „Damit ist der Beweis erbracht, daß auch die quantitative Thrombinbestimmung eine klinische Brauchbarkeit nicht aufweist. Die gewonnenen Resultate konnten uns nicht überraschen; sie waren nach den Ergebnissen der qualitativen Thrombinbestimmung zu erwarten. Sie wurden vielmehr ausgeführt in der Erwartung, durch das wahrscheinlich negative Resultat ein weiteres Glied in der Beweiskette über die Unrichtigkeit der Dienstschen Vorstellungen zu liefern."

Weitere Nachprüfungen der Dienstschen Methode wurden zunächst von der gynäkologischen Abteilung des Krankenhauses Metschnikoff unternommen. (7.) Es wurden 115 Fälle nach der Biuretprobe untersucht. Die Ergebnisse waren nur in wenigen Fällen einwandfrei. Derankowa kommt zu dem Schluß, daß die Biuretprobe nach Dienst weder zur Diagnose der Schwangerschaft (Frühschwangerschaft) noch zur Differentialdiagnose zwischen Schwangerschaft und gewissen Erkrankungen des weiblichen Genitale dienen kann.

Tadeusa Zawodzinski (Warschau) untersuchte 11 Schwangere, 31 Nichtschwangere und 11 Männer. Alle Proben nach der ersten und zweiten Dienstschen Methode reagierten positiv. Die Ninhydrinprobe nach Dienst besitzt somit gar keinen diagnostischen Wert.

Weitere Nachforschungen unternahm Salacz (Budapest). (8.) Verfasser machte in 100 Fällen die Ninhydrinreaktionsprobe nach Dienst, war aber mit den Resultaten nicht zufrieden, da bei positiver Reaktion (83 Fälle) eine Schwangerschaft bloß in 56,5 Prozent der Fälle bestand, also in 43,3 Prozent keine Schwangerschaft vorhanden war. Andererseits aber von 17 Fällen mit negativem Ergebnis in 8 Fällen eine Schwangerschaft bestand, also ist auch der negative Befund nicht verwertbar. Auch die von Dienst aufgestellte These, daß bei akuten entzündlichen Prozessen die Reaktion positiv ist, fand Verfasser nicht bestätigt, indem von 13 solchen untersuchten Fällen die Reaktion nur in 9 positiv ausfiel. (9.) u. (10.)

Auch Kazimierz Wislanski (Lemberg) und Gyulai (Budapest) fanden keine besseren Ergebnisse.

Die Brauchbarkeit der Dienstschen Reaktion bestätigen nur Timoseew und Schmidt (Breslau).

Eine kritische Würdigung alles dessen, was über die Brauchbarkeit und Erfolgsmöglichkeit gesagt worden ist, führt zu dem Schluß, daß die Dienstsche Methode in ihrer heutigen Ausführung

noch viele Fehlerquellen in sich birgt und aus diesen Gründen für eine praktische Verwendung und Ausnutzung nicht in Frage kommt.

Die Ninhydrinflockenreaktion. (11.)

Die Probe beruht auf der verschiedenartigen Ausflockerung, die das Eiweiß Gravider und Nichtgravider zeigt.

Kocht man 10 ccm Leitungswasser mit Zusatz von 1,75 ccm Serum und 0,2 ccm einer 1prozentigen wässerigen Ninhydrinlösung im Wasserbad, so flockt bei den nicht graviden Sera das Eiweiß in groben, grauweißen, sich deutlich von der umgebenden blauen, deckfarbenen Flüssigkeit abhebenden Flocken aus. Bei Gravidensera dagegen bleibt das ausgefällte Eiweiß in Suspension, oder es treten höchstens bei jungen Graviditäten ganz feine und blaue, sich von der Umgebung kaum abhebende Flocken auf. Der Unterschied ist so augenscheinlich, daß aus ihm ohne weiteres die Diagnose gestellt werden kann. Läßt man die Röhrchen bis zum Erkalten stehen, dann werden die Unterschiede noch deutlicher, indem sich bei Nichtgraviden die schweren Flocken zu Boden senken, das Röhrchen zu einem Drittel füllen und häufig eine rot-violette Farbe annehmen. Beim graviden Serum dagegen findet sich, und auch nur recht selten, ein geringer, aber die Kuppe ausfüllender feinflockiger, graublauer bis blauer Niederschlag, der bei Umschütteln vollständig in Suspension geht.

Die ersten 221 Versuche stellte Vogel mit Verwendung des Insterburger Leitungswassers an. Während er mit dem Leitungswasser einwandfreie Resultate erzielte, konnte er bei gleichzeitig angestellten Versuchen mit Verwendung von Leitungswasser anderer Städte im Gegensatz dazu nur gänzlich unbrauchbare Resultate erhalten.

Daraus folgerte er, daß die Brauchbarkeit der Probe mit der Eigenart der Zusammensetzung des Leitungswassers zusammenhing. Im Verfolg dieser Annahme stellte er zunächst Wasser in möglichst genauer Anlehnung an die Analyse des Insterburger Leitungswassers her. Diese Lösung erwies sich auch als brauchbar, jedoch war ihre Herstellung so kompliziert, daß dadurch die praktische Verwendbarkeit seiner Probe in Frage gestellt wurde. Er versuchte daher in zahlreichen Versuchen und unter Vergleich der Analysen mit verschiedenen Leitungswassern anderer Städte, die keine Reaktion gaben, die für seine Proben wichtigen Reagenzien herauszufinden und die überflüssigen zu eliminieren. Er fand schließlich eine Standardlösung. Diese Lösung ist sehr einfach herzustellen.

Mit dieser Standardlösung untersuchte er unter gleichzeitigen Kontrollversuchen mit Leitungswasser 279 Fälle. Bei den ersten 208 fand er völlige Uebereinstimmung zwischen den Resultaten der Versuche mit Standardlösung und mit Leitungswasser bis auf 2 Fälle, bei denen die Standardlösung genauere Resultate gab.

Die Herstellung der Standardlösung geschieht wie folgt: In 945 ccm destilliertem Wasser werden 2,5 g doppeltkohlensaures Kalium aufgelöst. Dazu werden 55 ccm offizinelle Kalkwasserlösung gegeben. Aus einer 10-Liter-Flasche wird durch einfaches Einströmenlassen von Kohlensäure die Luft fast völlig verdrängt. Die oben hergestellte Lösung wird in die mit Kohlensäure gefüllte Flasche gegeben. Die fertige Lösung wird in Flaschen mit Patentverschluß aufbewahrt.

Die Anstellung der Ninhydrinflockenprobe mit dem Standardwasser geschieht genau so, wie oben bereits bei der Probe mit dem Leitungswasser geschildert.

Eine eindeutige Erklärung für das Zustandekommen der Vogelschen Schwangerschaftsreaktion konnte Vogel noch nicht geben. Er hält die allgemeine Kenntnis der Schwangerschaftsveränderungen im Blut für zu lückenhaft, um eine sichere Hypothese aufstellen zu können.

Vogel hat im ganzen 500 Sera untersucht. Er erhielt bei den gravid veränderten Sera 97,8 %, bei den nicht oder nicht mehr gravid veränderten Sera 97,7 % richtige Resultate.

Die sicher graviden Sera verteilen sich auf die einzelnen Graviditätsmonate wie folgt:

	positiv	negativ
1. bis 3. Monat	17	4
4. bis 6. Monat	16	—
7. bis 8. Monat	86	—
10. Monat	54	
Gesamtzahl der Fälle	173	4

Während Vogel also vom 4. Monat ab in 100 Prozent richtige Resultate erzielen konnte, war das Ergebnis bei den Graviditäten vom 1. bis 3. Monat nicht so gut. Er hatte hier bei 21 Untersuchungen 4 Mißerfolge.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß Vogel mit seiner Ninhydrinreaktion bei 281 gravid veränderten Sera in 97,8 Prozent eine im Sinne einer Schwangerschaft positive Reaktion, bei 212

nichtgraviden Fällen in 97,7 Prozent eine negative Reaktion erhielt. Da die Probe nicht in allen Fällen die erwartete richtige Reaktion gab, ist auch sie, wie alle anderen serologischen Schwangerschaftsreaktionen, nicht als eine streng spezifische anzusehen.

D. A. Hain, der, angeregt durch die Veröffentlichung Vogels, eine Reihe von Untersuchungen vornahm, kam zu folgendem Schluß:

„Ohne die theoretische Bedeutung der Ninhydrinflockungsprobe in Abrede stellen zu wollen, muß ich auf Grund meiner Beobachtungen sagen, daß dieselbe z. Zt. noch zu ungenaue Resultate liefert und gerade dann versagt, wenn sie als diagnostisches Hilfsmittel in Aktion treten sollte, nämlich in den ersten Schwangerschaftsmonaten." (12.)

Auch Gragert unternahm mit der Ninhydrinflockungsprobe eine Reihe von Versuchen. Seine Ergebnisse zeigen einen gewissen Einklang mit Vogel, daß der Ausfall der Reaktion bei jungen Schwangerschaften schlechte, bei älteren Graviditäten bessere Resultate aufweist.

Durch die Angaben von Hain und Gragert sinkt aber auch der Wert der klinischen Brauchbarkeit der Methode für die Erkennung der Frühgravidität.

Die Abderhaldensche Schwangerschaftsreaktion. (13.)

Die bekannteste Fermentreaktion ist die Abderhaldensche (14.) Schwangerschaftsreaktion. Sie hatte einen Vorgänger in Liepmann, der schon 1905 (Dtsch. med. Wschr. 1905, Nr. 5) Plazentarbestandteile im Blut mit Hilfe eines präcipitierenden Serums nachweisen konnte. Die klinischen Resultate des Abderhaldenschen Verfahrens waren seinerzeit unter allen Methoden die besten. Aber trotzdem haben sich die großen Hoffnungen nicht erfüllt. Der Grund dafür war ein verschiedener. 8—10 % Versager bedeuten für die Klinik eine große Entwertung der serologischen Diagnostik, solange man mit rein klinischen Mitteln gerade so weit oder unter Umständen noch weiter kommt. Ein weiterer großer Nachteil lag in der Schwierigkeit und mangelnden Zuverlässigkeit des Dialysierverfahrens.

Es wurde daher freudig begrüßt, als das Interferometer (P. Hirsch) an die Stelle des Dialysierschlauches treten sollte. Anfänglich wurden damit auch sehr ermutigende Ergebnisse mitgeteilt. (Streck, Rittershaus u. a.) Aber dann mehrten sich die Stimmen, daß eine praktisch brauchbare Schwangerschaftsdiagnose auch mit dieser Methode nicht zu erzielen sei (Runge,

Kleesattel). Nach Hellmuth ist die an eine spezifische Reaktion zu stellende Forderung bei der interferometrischen Schwangerschaftsdiagnostik nicht erfüllt und daher eine Graviditätsdiagnose mit Hilfe der Interferometermethode in ihrer gegenwärtigen Form nicht möglich. Ja, Streck (Zbl. Gynäk. 1926, 3404) erhob — entgegen seinen früheren Resultaten — auf dem Naturforscherkongreß in Düsseldorf sehr gewichtige theoretische Bedenken gegen das Interferometerverfahren überhaupt. An der Würzburger Frauenklinik hatte er das Verfahren an über 700 klinischen und über 400 experimentellen Untersuchungen geprüft, wobei etwa 7000 Opzime angesetzt wurden. Auf Grund dieser Prüfung fand er eine Unabhängigkeit der Reaktion von der Temperatur, dagegen eine Abhängigkeit von der Beschaffenheit des Organpulvers (grobkörnig oder feinkörnig), was gegen Fermentwirkung sprach. „Als wichtigste Tatsache ließ sich dabei aber feststellen, daß das inaktivierte, also das ferment- und komplementfreie Serum, gleichen, teilweise sogar etwas höheren Abbau zeigte als das aktive Serum, während im Falle des Vorhandenseins von fermentspezifischer und interferometrisch nachweisbarer Wirkung das inaktivierte Serum einen wesentlich niedrigeren Abbauwert zeigen müßte.“ Streck (15.) kam daher zu dem Ergebnis: „Der bisher als fermentspezifisch aufgefaßte und bezeichnete Abbau ist also nur der Ausdruck für eine vollkommen unspezifische, rein physikalisch bedingte Konzentrationssteigerung des Opzimserums durch Abgabe bzw. Aufnahme von Serumwasser in das Substratpulver.“ Der Fehler lag daran, daß die „Serumwassersubstratquellung“ einen spezifischen Abbau vortäuschte.

Aus der Nichtspezifität der interferometrischen Methode zieht Streck auch den weiteren Schluß, daß auch die Abderhaldensche Reaktion an sich nicht spezifisch sein könne.

Es wurde auch der „Fermentcharakter“ des der Abderhaldenschen Reaktion zugrunde liegenden Substrats angezweifelt. Deswegen sei eigens betont, daß Abderhalden auch in einer seiner letzten Publikationen (Fermentforschg. 1928, 111) daran festhält. Laut seiner Mitteilung bleibt der im Gravidenserum wirksame Körper nach Eintrocknen und Wiederauflösung des Serums fast einen Monat lang erhalten, so daß das Untersuchungsmaterial bequem verschickt werden kann. Ferner läßt sich das Ferment absorbieren und dem Absorbens wieder entziehen. Dieses Eluat zeigt die gleiche Wirkung wie Serum bzw. Glycerinextrakte. Im Gegensatz dazu war das in gleicher Weise hergestellte Eluat aus Serum von Nichtschwangeren negativ, d. h. es gelang nicht, Fermentwirkung nachzuweisen.

Entgegen der bisherigen Annahme finden sich die Fermente auch im Liquor cerebrospinalis, aber so verdünnt, daß sie bisher dem Nachweis entgingen. Der Liquor läßt sich ebenso wie das Serum trocknen und dadurch konzentrieren.

Das Verfahren nach Lüttge und v. Mertz.

Das Verfahren nach Lüttge und v. Mertz mit der Alkohol-Extraktion unterscheidet sich von dem Abderhaldenschen schon in seiner theoretischen Voraussetzung. An Stelle der Fermentwirkung nehmen die Autoren eine „Inkretwirkung" der Placenta an; man kann daher von einer Art Hormonreaktion sprechen.

Ein weiterer Unterschied liegt darin, daß das Organsubstrat Abderhaldens durch den Alkoholextrakt ersetzt ist. Mit 95—97 % Aethylalkohol gelingt es ihrer Ansicht nach, das hochmolekulare Serumeiweiß niederzuschlagen und gleichzeitig die Eiweißspaltprodukte (Aminosäuren) in Lösung zu erhalten. Das war vom theoretischen Standpunkt aus so wenig zu erwarten, daß man Alkohol als Fällungsmittel früher gar nicht versuchte.

Eine Hauptkomponente bei der Extraktreaktion ist die Acidosis in der Schwangerschaft, also eine Verschiebung des Säuren-Basenverhältnisses, die nach Lüttge und v. Mertz eine der wichtigsten Veränderungen des Schwangerenblutes darstellt.

Wie Lüttge und v. Mertz eigens betonen, „liegen den Extraktreaktionen jedenfalls weder Abwehr- noch Fermentvorgänge zugrunde". Sie werden ermöglicht dadurch, daß Gravidenserum physikalisch- und kolloidchemische Abweichungen gegenüber der Norm zeigt, wobei die H-Jonenkonzentration, Eiweißgehalt und Adsorptionsfähigkeit im Vordergrund stehen." Die Alkoholextraktreaktion ist also eine „Dreiphasenreaktion", deren 3. Phase, die Adsorption, vom Gehalt an organischen Salzen abhängt.

Von den gegen die Reaktion erhobenen Einwänden seien nur einige erwähnt. H. Runge (16.) konnte eine Zunahme der H-Jonenzahl im Schwangerenblut nicht finden. Damit wird jedoch die Acidosis an sich nicht bestritten, aber anders erklärt, nämlich nicht durch Aenderung des H- und OH-Jonenverhältnisses, sondern durch einen Rückgang „der Alkalireserven, d. h. einer Bindung eines Teiles der alkalischen Valenzen der als Puffer dienenden Blutbestandteile durch saure Stoffwechselprodukte".

Einer der wichtigsten Einwände war gegen die „Enteiweißung" durch Fällung mit Alkohol gerichtet, wobei das komplexe Eiweiß

niedergeschlagen werden soll, während die Spaltprodukte in Lösung bleiben sollen. Gragert, Slotta (17.) berichten, daß bei der Alkoholfällung wechselnde Mengen von Aminosäuren niedergeschlagen werden. Die Unregelmäßigkeit der Fällung konnte (theoretisch betrachtet) sehr wohl bewirken, daß gelöstes Eiweiß in das Filtrat übergeht, mit Ninhydrin die gleiche Farbreaktion wie mit Aminosäuren ergibt und so zur vorgetäuschten positiven statt richtigen negativen Reaktion führt (Gragert), wie auch Schultze (18.) sagt. Indes betont Gragert, daß theoretische Bedenken hinter der praktischen Erfahrung zurücktreten müssen. Wenn Slotta bei seinen Einwänden gegen die Alkoholsubstratreaktion von der Voraussetzung ausgeht, daß die im Verlauf der A. S. R. auftretenden Stoffe Aminosäuren sein müßten, und daß der mit Mikrokjeldahl bestimmte Stickstoff nur aus Aminosäuren stamme, so hält Rupp (Arch. Gyn. 133) die Gleichsetzung von Aminosäuren und Rest-N für unrichtig und die weitere Annahme, daß nur Aminosäuren den Reaktionsausfall bedingen, mindestens für fraglich.

Grävenberg (19.) erzielte mit der Alkoholextraktreaktion nur in knapp 70 % ein richtiges Ergebnis. Er glaubt, daß daran „die nachträgliche Veränderung des Extrakts" schuld sein kann und ist diesem Mangel wirksam entgegengetreten durch die Benutzung von Formalin-Plazentaextrakt. Damit erzielte er an 53 Graviden in 90,6 % ein richtiges Resultat, das aber an der größeren Zahl schlechter wurde, indem unter 146 Schwangeren 17 Versager (11 %) waren, während bei 145 Nichtschwangeren 6 mal (4 %) ein positives Resultat herauskam.

Schultze betont im Hinblick auf die Bedeutung des Dreiphasensystems (Eiweißabbauprodukte, Salzgehalt, H-Jonenkonzentration): „Es kommt also nicht auf spezifische Eiweißkörper an, sondern auf das physikalisch-chemische Gleichgewicht zwischen dem Serum und dem Extrakt." Er fand an der Klinik Stoeckel im ganzen an Schwangeren und Nichtschwangeren zusammen 80 % richtige Resultate, an den Schwangeren allein 90 % und an den Nichtschwangeren 75 % Treffer. Im einzelnen zieht er daraus den Schluß: „Man erhält bei bestehender Gravidität nur in 10 % negative Reaktion, kann also bei negativer Reaktion Gravidität mit 90 % Sicherheit ausschließen. Bei positiver Reaktion dagegen kann man nur mit 75 % Sicherheit eine Gravidität annehmen, denn unter 100 nicht graviden Frauen reagieren 25 positiv. Es läßt sich also klinisch die negative Reaktion besser verwerten als die positive."

Ich will darauf verzichten, zu allen Nachprüfungen Stellung zu nehmen, da manche sich nur auf kleine Zahlen stützen oder das Originalverfahren modifiziert haben, so daß sie ausscheiden müssen. Eine weitgehende Zusammenstellung findet sich bei Rupp (20.). An der Klinik von Franqué fand er an 100 Graviden in 94 % und an 28 Carcinomkranken in 89 % ein richtiges Resultat. „Somit ist die Reaktion nur unvollkommen spezifisch zu nennen, ein Umstand, der ihren Wert beträchtlich einschränkt." Die Versager ebenso wie das Fehlen einer restlosen Spezifität machen die Methode zum Schwangerschaftsnachweis nicht brauchbar.

Die Schwangerschaftsdiagnose aus dem Harn des Hypophysenvorderlappenhormons von Aschheim und Zondek. — (21.)

Die Schwangerschaftsdiagnose der beiden Forscher Aschheim und Zondek unterscheidet sich von andern Methoden wesentlich dadurch, daß nicht unbekannte hypothetische Körper, sondern ein körpereigener, in jedem Organismus gebildeter Stoff, und zwar das Hypophysenvorderlappenhormon (Hvl.-Hormon) nachgewiesen wird. Aschheim und Zondek haben an einer großen Reihe von Schwangerenharnen und Kontrollharnen Nichtschwangerer gesunder und kranker Menschen geprüft, durch Nachweis des Hvl.-Hormons im Harn das Bestehen einer Schwangerschaft zu diagnostizieren, besonders eine Schwangerschaft im ersten Beginn festzustellen. Nachdem Aschheim im Verlaufe seiner Untersuchungen über Hormon und Schwangerschaft zu der Frage der Ausscheidung der Hormone gekommen war, stellte er fest, daß in der Schwangerschaft sowohl das Ovarialhormon als auch das Hvl.-Hormon sich in großen Mengen im Urin befindet. Der Nachweis erfolgt durch die biologische Methode. Das Ovarialhormon wird nachgewiesen durch den östrischen Scheidenaufbau und den Schollenabstrich bei der kastrierten Maus, während zum Nachweis des Hvl.-Hormons die dadurch hervorgerufenen Ovarialveränderungen am infantilen Tier, nämlich Follikelwachstum, Follikelblutung und Luteinisation der Follikelzellen als Test dienen. Aschheim hat aus der Tatsache, daß das Hypophysenvorderlappenhormon früher als das Ovarialhormon im Harn der schwangeren Frau nachweisbar wird, nämlich schon wenige Tage nach Ausbleiben der Menses, den Schluß gezogen, daß gerade der Nachweis des Hvl.-Hormons für die Diagnose der jungen Schwangerschaft das aussichtsreichste Verfahren sein dürfte. Der Nachweis des Ovarialhormons kann zwar bei den Untersuchungen mit

herangezogen werden, kann aber aus besonderen Gründen (reichliche Ausscheidung von Ovarialhormon findet sich bisweilen auch bei Amenorrhoe ohne Schwangerschaft) nicht als eindeutiges Schwangerschaftsdiagostikum benutzt werden. Aschheim und Zondek prüften 296 Harne von ungestörter Schwangerschaft, außerdem Harne von Abort, Tubenschwangerschaft, Blasenmole und Wochenbett und 333 Kontrollen.

Die Kontrollen waren von besonderer Wichtigkeit, deshalb, weil das Hormon, das sie nachwiesen, nicht für die Schwangerschaft spezifisch ist, es findet sich ja in jedem tierischen Organismus, sondern weil für die Schwangerschaft nur charakteristisch ist, daß das Hormon in so großen Mengen im Blute kreist und im Harn ausgeschieden wird, daß sein Nachweis durch direkte Injektion des Harnes erfolgen kann.

Dieses Hormon erzeugt nun an den Ovarien infantiler Mäuse folgende drei Reaktionen:

1. Hypophysenreaktion I.

Hypophysenreaktion I besteht in dem Follikelwachstum in den Ovarien. Es kommt dabei zur Bildung einer großen Follikelhöhle, in die der Cumulus ophorus hineinragt; es kann auch zur Follikeleröffnung mit Austritt des Eies kommen. Die Follikelreifung geht mit der Bildung von Ovarialhormon im Follikel vor sich und dieses eigene Ovarialhormon der Maus bewirkt dann beim infantilen Tier die östrischen Veränderungen am Uterus und in der Scheide.

2. Hypophysenreaktion II.

Reaktion II besteht in der durch das Hypophysenvorderlappenhormon hervorgerufenen Follikelblutung. Die Blutung erfolgt in vergrößerte Follikel. Das Hormon bewirkt eine starke Hyperämie des Ovariums. Dabei kommt es häufig aus den Thecagefäßen zum Blutaustritt in die Follikelhöhle. Diese makroskopisch gut sichtbaren blauroten Follikel bezeichnet man als Blutpunkte.

3. Hypophysenreaktion III.

Reaktion III stellt die Luteinisation der Follikelzellen dar. Es sind die Zellen deutlich vergrößert. Es werden 1. die Thecazellen luteinisiert, und zwar an den vergrößerten Follikeln, aber auch an kleineren Follikeln. Es werden 2. die Granulosazellen luteinisiert. Es können sämtliche Granulosazellen eines Follikels luteinisiert werden. Dann kommt es zur Bildung von Corpora lutea atretica, die das Ei einschließen. Die Corpora lutea atretica sind mehr oder weniger reichlich vaskularisiert.

Die Reaktion I, Follikelwachstum bis zur Follikelreife, die durch Zondeks Versuch gefunden wurde, ist zweifellos eine biologisch höchst bedeutsame Wirkung des Vorderlappenhormons, aber für die Schwangerschaftsdiagnose läßt sie sich nicht verwerten. Die Grundlagen für die Schwangerschaftsdiagnose bilden Reaktion II und Reaktion III. Beide Reaktionen können gleichzeitig an den Ovarien auftreten, können aber auch getrennt vorkommen. Reaktion III besteht zumeist in der Bildung von Corpora lutea atretica, nur ganz selten in alleiniger Luteinisation der Thecazellen. Es genügt, daß ein Tier positiv ist. Es ist auch nicht immer gesagt, daß die größte Menge Urin die Reaktion hervorruft. Aschheim und Zondek sahen bisweilen die Tiere, die nur 1, 2 ccm Harn enthielten, positiv reagieren, während die mit doppelter Dosis gespritzten negativ waren.

Zur Technik sei kurz folgendes bemerkt: Es werden 5 infantile Tiere von 6 bis 8 gr Gewicht zum Versuch verwendet. Das erste Tier erhält 1,2 ccm, das zweite Tier 1,5 ccm, das dritte und vierte Tier 1,8 ccm, das fünfte Tier 2,4 ccm Harn, und zwar erhalten die Tiere diese Harne in 6 Teildosen innerhalb 48 Stunden subcutan injiziert. Nach 100 Stunden werden die Tiere getötet und die Ovarien, aber auch die Uteri, genau beobachtet. Meist genügt die makroskopische bzw. die Lupenbetrachtung der Eierstöcke. Injiziert werden soll nur der erste Harn, der morgens nach dem Erwachen gelassen wird, weil in ihm die Konzentrationsverhältnisse des Hormons am besten sind.

Aschheim und Zondek haben 333 Harne von gesunden und kranken Männern und Frauen untersucht und 296 Harne von schwangeren Frauen mit normaler Gravidität, neben einer großen Zahl von Harnen bei Tubengravidität, Blasenmole, Missed Abortion und Wöchnerinnen.

Die Zusammenstellung der Untersuchungen hat ergeben, daß die Reaktion mit höchstens 2 bis 4 Prozent Versagern ein außerordentlich gutes Ergebnis hat, und daß die angegebene Methode für die Praxis durchaus brauchbar ist.

Ich selbst habe mich von der Brauchbarkeit der Methode in der Frauenklinik zu Düsseldorf, Leiter Herr Professor Dr. Schmidt, überzeugt. Ich war überrascht über das gute Ergebnis, zumal in sämtlichen Fällen eine einwandfreie makroskopische Deutung genügte, um den Fall zu klären. Besonders hervorstechend war das Corpus luteum atreticum und der vergrößerte Uterusschlauch. Da auch die Literatur nur anerkennende Urteile bringt, so darf man die Aschheim-Zondeksche Methode wohl als äußerst zuverlässig und einwandfrei bezeichnen.

Untersuchungen mit der Manoiloffschen Schwangerschaftsreaktion.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Untersuchungen wurden in dem Laboratorium der Frauenklinik zu Düsseldorf gemacht. Bevor ich im einzelnen auf die Ergebnisse der Versuche eingehe, möchte ich noch einige einleitende Sätze vorausschicken. Die vorliegenden Ergebnisse beschäftigen sich mit einer Aufgabe, die durchweg dem Arbeitsbereiche der angewandten und praktischen Medizin zugerechnet werden muß. Wie jede „angewandte Wissenschaft" sieht sich die praktische medizinische Laboratoriumsarbeit gezwungen, ihre Arbeitsmethoden nach zwei Richtungen hin auszudehnen: Einmal hat sie die Ergebnisse der wissenschaftlichen Forschung der Praxis des Lebens dienstbar zu machen, indem sie sie den Bedürfnissen der Praxis entsprechend umformt, und zum anderen muß sie selbst eine wissenschaftliche Forschungsarbeit bewältigen; denn aus der engen Berührung zwischen der wissenschaftlichen Arbeit und den Bedürfnissen der Praxis ergeben sich immer wieder neue Fragestellungen und neue Aufgaben.

Die durch bestimmte praktische Bedürfnisse bedingte starke Interessiertheit an dem Ausfall gewisser Untersuchungsergebnisse hat nur zu leicht zur Folge, daß diese Resultate, unbeabsichtigt und unbewußt, in die Richtung des erwarteten Zieles umgeformt und umgebogen werden.

Dazu kommt noch eine weitere ebenso gefährliche Wirkung. Es liegt nahe, daß immer nur solche Untersuchungen angestellt werden, deren Ergebnisse mehr oder weniger unmittelbar zur Befriedigung praktischer Bedürfnisse dienen können. Eine solche weitgehende Rücksichtnahme auf praktische Augenblicksbedürfnisse führt aber nur zu leicht zu einer Verflachung, zu einer Stagnation des lebendigen wissenschaftlichen Forschungstriebes.

Helmholtz hat mit eindringlichen Worten auf diese Gefahren hingewiesen: „Wer bei der Verfolgung der Wissenschaften nach unmittelbarem Nutzen jagt, kann ziemlich sicher sein, daß er vergebens jagen wird."

Wenn man sich die Aufgabe stellt, festgelegte Ergebnisse einer Arbeit nachzuprüfen, kommt es in allererster Linie darauf an, daß man unbeeinflußt und objektiv die Arbeit in Angriff nimmt. Ich habe unabhängig von den Ergebnissen Manoiloffs und den bereits veröffentlichten Nachprüfungen meine Untersuchungen gemacht und meine Ergebnisse nach sachlicher Kontrolle und objektiver Beurteilung niedergeschrieben.

Nachdem Aschheim und Zondek ihre bahnbrechende Entdeckung der medizinischen Welt bekanntgegeben hatten, konnte

und durfte man erwarten, daß eine neue gleichgerichtete Arbeit nur insofern noch Vorteile bringen konnte, als sie sich in einer wesentlich einfacheren Weise und kürzeren Zeit bewerkstelligen ließ als die Aschheim-Zondeksche Reaktion. Wenn man unter dem Eindruck der Einfachheit der Manoiloffschen Probe steht und in der ersten Begeisterung über einen gelungenen Versuch lebt, kann man nicht leugnen, daß die Reaktion imponierend wirkt. Der große Nachteil ist aber die Unspezifität und die Schwierigkeit in der Differenzierung der Farbennuancen. Diese beiden Faktoren genügen aber, um die Manoiloffsche Reaktion aus der Reihe der sicheren Reaktionen zur Bestimmung der Frühgravidität zu streichen.

Bevor ich im einzelnen auf die Ergebnisse meiner Untersuchungen eingehe, möchte ich kurz den Gang der Reaktion schildern. Voraussetzung bei allen Versuchen war selbstverständlich einwandfreies Material und Glasgefäße von tadelloser Sauberkeit. Das für die Versuche gebrauchte Serum wurde durch Zentrifugierung des aus der Cubitalvene entnommenen Blutes gewonnen. Die Glasgefäße wurden nach Gebrauch mit konzentrierter Schwefelsäure gereinigt, mit destilliertem Wasser nachgespült und im Trockenapparat steril aufbewahrt.

(22.) Versuchsanordnung: Zu 5 (0,3 ccm) Tropfen unerwärmten frischen Serums von klarer und farbloser Beschaffenheit setzt man 1 ccm einer 2prozentigen Diuretinlösung zu. Nach kräftigem Schütteln gibt man einen Tropfen einer 0,2prozentigen alkoholischen Nilblaulösung zu und schüttelt nochmals. Nach wenigen Minuten, spätestens aber nach einer Stunde, läßt sich das Ergebnis ablesen. Das Wesentliche bei der Beurteilung des Ausfalls der Reaktion ist die Veränderung der Nilblaulösung durch das Serum von Graviden. Manoiloff selber sagt: „Wenn das untersuchte Serum von einer schwangeren Frau stammt, wird das Gemisch entfärbt und erscheint gelblich bis rosagelblich."

In dieser Formulierung liegt aber ein kleiner Widerspruch. Eine farblose Mischung kann nicht gleichzeitig Farbtöne enthalten. Bei meinen Untersuchungen sah ich nie eine vollkommene Entfärbung der Lösung, vielmehr konnte ich beobachten, daß das Nilblau die verschiedensten Farbennuancen durchlief, je nachdem es mit Serum von frühgraviden oder älteren graviden Frauen zusammenkam. Die Reihenfolge der durchlaufenen Farbennuancen war etwa folgende:

1. Nichtgravidenserum + Nilblau = Farbe: blau,
2. Gravidenserum + Nilblau, Mens 2— 3 „ : violett,
3. Gravidenserum + Nilblau, Mens 4— 5 „ : violettrosa,
4. Gravidenserum + Nilblau, Mens 6—10 „ : rosa.

Die rosa Farbe zeigte sehr viel Aehnlichkeit mit der Himbeerfarbe.

Manoiloff hat es in seiner Mitteilung nicht unterlassen, etwas über den Chemismus der Reaktion zu sagen. Er führt den Unterschied der ungleichen Reaktion des Serums von Nichtschwangeren und des Serums von schwangeren Frauen auf einen verschiedenen Alkaleszengrad der Sera zurück. Normalerweise reagiert ja das Blut neutral bis schwach alkalisch, d. h. es besteht ein Gleichgewicht zwischen Säuren und Basen. Bei der Neutralitätsregulierung des Blutes handelt es sich um die Frage, ob das Säurebasenverhältnis $C O_2$: $Na H C O_3$, welches die Wasserstoffionenkonzentration bedingt, normal oder anormal ist. Außerhalb der Gravidität, im gesunden weiblichen Organismus, wird diese Regulierung auf genauer Konstanz gehalten durch die Lungen und Nieren. Säuren, die bei erhöhten Stoffwechselstörungen vermehrt im Organismus entstanden sind, werden schnell abgesättigt durch eine verstärkte Lungenarbeit und durch Mobilisierung der Alkalibestände der Körpergewebe. Mit der Frage des Säurebasenverhältnisses des Blutes in der Schwangerschaft haben sich eine Reihe von Forschern beschäftigt. Blumenreich fand im allgemeinen beträchtlich hohe, zuweilen aber auch normale und subnormale Werte für die Blutalkaleszenz. Anderer Ansicht war dagegen Zangemeister. Er hat in seinen Versuchen stets eine Herabsetzung der Alkaleszenz gefunden. Andere wieder haben eine ganz normale Blutreaktion bei Schwangeren nachgewiesen. Hasselbach und Gammeltoft beobachteten in der Schwangerschaft eine relative Acidose. Sie erklären die Acidose in der Schwangerschaft als eine spezifische und auch zur Frühdiagnose verwertbare Reaktion. Nach den mitgeteilten Resultaten darf man den derzeitigen Stand der Forschung dahin fixieren, daß eine Säureüberladung des Blutes am Ende der Schwangerschaft besteht.

Damit dürfte die Behauptung Manoiloffs, daß die Reaktion auf eine gesteigerte Alkaleszenz beruht, als unrichtig gelten. Einen sicheren Anhaltspunkt für diese Behauptung kann Manoiloff auch nicht geben. Vielmehr schreibt er in seiner Veröffentlichung: „Es ist durchaus möglich, daß auch noch andere Stoffe mit im Spiele sind. Vielleicht existiert ein gewisses Oxidationsmoment, z. B. ein Enzymkörper oder irgend ein uns un-

bekanntes Ferment des Blutes der Schwangeren, welches im nichtschwangeren Serum weniger oder überhaupt nicht vorhanden ist.“ Mit anderen Worten: „Die Umwälzungen im graviden Organismus, die Veränderungen und Hyperplasien einzelner Organe und die Aenderungen in der Blutkonstanz sind so mannigfach, daß bisher die Erkennung einer spezifischen Substanz für die Reaktionsweise der Manoiloffschen Methode nicht gelungen ist.“ Damit ist über die Spezifität der Reaktion alles gesagt.

Bei der Nachprüfung der Manoiloffschen Reaktion boten sich mir im Anfang eine Reihe von Schwierigkeiten. Es handelte sich um die exakte Differenzierung der verschiedenen Farbennuancen. Um ganz sicher zu gehen und möglichst einwandfreie Resultate zu erzielen, ordnete ich meine Untersuchungsreihen so an, daß ich zunächst Sera von ausgetragenen Schwangerschaften mit Sera von Nichtgraviden verglich. Der Unterschied war, wie bereits erwähnt, recht deutlich. Um für jeden Graviditätsmonat einen etwa gleichbleibenden Farbton zu bekommen, ging ich nun stufenweise abwärts bis zu den jüngsten Schwangerschaften. Diese Methode gab mir die Gewähr für ein einwandfreies und, soweit das möglich war, genaues Arbeiten.

Bei meinen ersten Versuchen bekam ich recht unbefriedigende Ergebnisse. Ich führte die Mißerfolge auf die Nilblaulösung zurück, die ich mit dem im Laboratorium vorrätigen Alkohol hergestellt hatte. Erst die Beschaffung einer einwandfreien mit 96prozentigem reinem Alkohol hergestellten Nilblaulösung führte zu guten Resultaten.

Eine weitere Schwierigkeit zeigte sich bald bei der Untersuchung von Schwangerenserum, das ich vom Kreissaal bekam. Es ist vorauszuschicken, daß es sich dabei stets um Retroplazentarblut handelte. Die Farbtöne zeigten bei der Untersuchung dieser Sera starke Abweichungen von der Norm. Ich führte dies darauf zurück, daß das retroplazentare Blut nicht dem steril entnommenen venösen Blut entspricht. Den Beweis für die Unbrauchbarkeit des Retroplazentarblutes bekam ich durch folgende Versuche: Schwangerenserum kurz vor der Entbindung aus der Cubitalvene entnommen, ergab eine positive Schwangerschaftsreaktion. Retroplazentarblut von derselben Frau erwies sich als unbrauchbar, da das Nilblau eine schmutzig graugrüne Farbe annahm. Es liegt wohl daran, daß die Sterilität des Serums durch die Art der Entnahme in Frage gestellt, wenn nicht vernichtet wird. Damit ergibt sich aber die Möglichkeit bakterieller Zersetzung auch von Hämolyse. Ich habe aus diesen Gründen die Retroplazentarblutuntersuchungen nicht protokolliert.

Im Laufe der Untersuchungen habe ich weiter feststellen können, daß die Reaktion am besten gelingt, wenn das aseptisch aufgefangene Blut 24 Stunden im Eisschrank gestanden hatte. Die Resultate wurden dann jeweils eine Stunde nach Ansetzen der Reaktion abgelesen. Ich betone ausdrücklich, daß ich bei all meinen Versuchen mit Schwangerenserum jedesmal auch Kontrollversuche mit Nichtschwangerenserum angestellt habe. Ich habe auf diese Weise nicht nur gesunde nichtgravide Frauen zu den Versuchen herangezogen, sondern auch Patientinnen, die die verschiedenartigsten gynäkologischen Erkrankungen hatten. Ueber den Ausfall dieser Untersuchungen werde ich noch weiter berichten.

Die Schwierigkeit bei der Manoiloffschen Reaktion liegt nun darin, daß das Erkennen der verschiedenen Farbennuancen zwischen Nichtgraviden- und Frühgravidensera nicht immer sehr leicht ist.

Nachfolgend werde ich nun über meine Untersuchungen berichten und die Ergebnisse kurz in Tabellen zusammenfassen. Es wurden von mir im ganzen 158 Sera von intakten Schwangerschaften aller Monate untersucht. Die dabei gefundenen Resultate sind aus folgender Tabelle ersichtlich:

Monat	Fälle	positiv	negativ	% positiv
IX.—X.	51	51	0	100 %
VIII.	14	14	0	100 %
VII.	9	9	0	100 %
VI.	11	11	0	100 %
V.	8	8	0	100 %
IV.	12	11	1	91,7 %
III.	24	22	2	91,7 %
I.—II.	29	5	24	17,6 %
Gesamtzahl:	158	131	27	82,9 %

Aus der Tabelle geht hervor, daß eine einwandfreie Diagnose der Schwangerschaft mit der Manoiloffschen Reaktion vom 5. Monat ab möglich ist. Der Farbunterschied war fast immer deutlich. In den ersten 5 Monaten ist die Unterscheidung der Farben schon schwieriger.

Der Umschlag von blau in violett ist in den positiven Fällen zwar stets deutlich, aber man muß sich doch immer vor Augen

halten, daß blau und violett verwandte Farben sind und bei der Auseinanderhaltung individuellen Schwankungen in der Beurteilung unterworfen sein können. Das ist aber zweifellos ein Unsicherheitsfaktor, der die Reaktion an Bedeutung verlieren läßt. Der Moment einer sicheren Unterscheidung zwischen Gravidenund Nichtgravidenserum tritt erst im fünften Monat ein, wo auch der größte Skeptiker nicht mehr an dem positiven Ausfall zweifeln kann. Für die beiden wichtigsten Schwangerschaftsmonate, für den 1. und 2., ergibt die Untersuchung einen positiven Ausfall von 17,6 Prozent der Fälle. Damit ist die Unbrauchbarkeit der Manoiloffschen Reaktion als sicheres Frühdiagnostikum der Schwangerschaft erwiesen. Manoiloff ist es nicht gelungen, der Aschheim-Zondekschen Reaktion eine gleich gute und sichere Probe an die Seite zu stellen. Fraglos wäre damit ein bedeutender Fortschritt erzielt worden, denn sie übertrifft an Einfachheit in der Ausführung bei weitem die Aschheim-Zondeksche.

Ich habe dann weiter festzustellen versucht, wie lange nach dem Partus bei der Wöchnerin die Reaktion positiv bleibt. Wenn auch diese Feststellung keinen praktischen Wert hat, so dürfte sie doch theoretisch und wissenschaftlich interessieren, allein um die Frage beantworten zu können, wie lange die wirkame Substanz an Zeit gebraucht, um aus dem mütterlichen Organismus wieder ausgeschieden zu werden. Ich habe Wöchnerinnen vom 1. bis zum 14. Tage nach der Geburt untersucht und dabei folgende Feststellung gemacht:

Bei den 28 von mir untersuchten Sera von Wöchnerinnen fand ich bis zum 10. Tage einschließlich eine deutliche positive Reaktion. Vom 11. Tage ab wurden die Ergebnisse ungenau und konnten nicht mehr im Sinne einer positiven Reaktion gewertet werden.

Bei meinen Versuchen, bei denen ich, wie schon betont, stets Kontrollreaktionen mit Nichtschwangerensera anstellte, machte ich folgende Beobachtung, die vielleicht nicht einmal so überrascht: Die Reaktion fiel bei an Carcinom und zum Teil auch an Myom erkrankten Frauen positiv aus. Ich untersuchte 8 krebskranke Frauen und fand in 6 Fällen eine einwandfreie positive Reaktion. Sera von 14 Frauen, die klinisch an einem Uterusmyom erkrankt waren, ergaben 10 mal einen positiven Ausfall der Manoiloffschen Reaktion. Die 4 restlichen Fälle fielen negativ aus. Der positive Ausfall der Probe bei Tumoren des weiblichen Genitale kommt insofern nicht ganz überraschend, weil z. B. Abderhalden schon die gleiche Feststellung bei seiner Re-

aktion machte. Auch ist die Aschheim-Zondek-Reaktion häufiger bei Carzinomen positiv. Es ist durchaus möglich, daß die Zerfallsprodukte schnellwachsender Tumoren ähnliche Veränderungen im Organismus machen wie die Gravidität. Durch zahlreiche experimentelle Untersuchungen wurden vielfache Analogien im Blute Gravider und Carcinomkranker gefunden, so z. B. fermentativer Natur, gleichsinnige Aenderungen hinsichtlich des Stoffwechsels, analoges Verhalten bzgl. der Hämolyse und anderes mehr. Die Resultate all dieser Untersuchungen zeigen jedenfalls in einwandfreier Weise den Beweis für gleichartige Folgezustände der Gestation und des malignen Tumorwachstums. Der positive Ausfall der Probe bei Carcinom- und Myomkranken beweist ferner, daß die Manoiloffsche Reaktion keine für die Schwangerschaft spezifische Probe ist.

Alle übrigen 117 von mir untersuchten Fälle bei Frauen mit anderweitigen gynäkologischen und sonstigen Erkrankungen gaben einen negativen Ausfall. Viel Nichtschwangerenserum bekam ich von der Hautklinik, die mir freundlicherweise das übriggebliebene Serum von der Wassermannschen Reaktion überließ.

Zusammenfassung:

a. Vom 5. Schwangerschaftsmonat an ist die Reaktion nach Manoiloff in 100 Prozent der Fälle positiv.

b. In den ersten 4 Monaten ist der Ausfall wechselnd, zudem individuellen Schwankungen in der Beurteilung der Farbennuancen unterworfen. Hieraus folgt, daß die Manoiloffsche Reaktion zur sicheren Frühdiagnostik der Schwangerschaft ungeeignet ist.

c. Sie gehört zu den unspezifischen Schwangerschaftsreaktionen, da sie nicht nur in der Schwangerschaft, sondern auch bei Trägerinnen bösartiger Tumoren positiv ausfallen kann.

d. Im Wochenbett bleibt die Reaktion bis zum 10. Tage einschließlich positiv.

e. Tumorartige Neubildungen des weiblichen Genitale, wie Carcinom und Myom, geben in den meisten Fällen eine positive Reaktion. Alle andern gynäkologischen Erkrankungen führen keine Aenderung der Nilblaulösung herbei.

Literaturverzeichnis.

1. Frank u. Nothmann: Ueber den Wert der renalen Schwangerschaftsglykosurie zur Frühdiagnose der Schwangerschaft. Münchener med. Wochenschrift 1920, Seite 1433.

2. Gragert: Ueber den Wert verschiedener Methoden zur Erkennung der Frühgravidität. Zeitschrift für Geburtsh. und Gynäkologie 1928, Bd. 1, Seite 93.

3. Kamnitzer u. Joseph: Zur biologischen Diagnostik der Schwangerschaft. Therapie der Gegenwart 1921, Nr. 9 u. Nr. 12.

4. Burger: Ueber den Wert der Phlorrhidzinprobe in der Diagnostik der Schwangerschaft. Zentralblatt für Gynäkologie 1923, Nr. 7, Seite 26.

5. Lewin: Zur Frühdiagnose der Schwangerschaft mittels Maturin. Deutsche med. Wochenschrift 1923, Seite 117.

6. Dienst: Zur Frühdiagnose der Gravidität. Monatsschr. für Geburtsh. 1926, Seite 72 und 249. — Zentralbl. für Gynäkologie 1928, Seite 2048.

7. Derankova: Die Bestimmung der Frühgravidität nach Dienst. Zentralbl. für Gynäkologie 1927, Nr. 9, Seite 548.

8. Ovorsi Hetilap, Nr. 9, Seite 548.

9. Timofeew: Zur Frühdiagnose der Schwangerschaft nach Dienst. Zentralbl. für Gyn. 1923, Seite 2143.

10. Vogel: Untersuchung über die Schwangerschaftsreaktion nach Dienst. Zentralbl. für Gyn. 1926, Nr. 9, Seite 517.

11. von Oettingen: Ueber die Ninhydrinflockungsreaktion als Schwagnerschaftsreaktion nach Vogel. Zentralbl. für Gyn. 1926, Nr. 40, Seite 2555.

12. A. Hain: Ueber die Ninhydrinflockungsreaktion bei Schwangeren. Zentralbl. für Gyn. 1926, Nr. 46, Seite 2944.

13. Abderhalden: Die Abderhaldensche Reaktion. 5. Auflage der Abwehrfermente. Julius Springer, 1922.

14. A. Maier: Chemische (serologische) Schwangerschaftsdiagnosen, Archiv für Gyn. 1929, Bd. 137, Seite 155.

15. Streck: Die Interferometrie als diagnostisches Hilfsmittel in der Geburtshilfe und Gyn. Zentralbl. für Gyn. 1925, Nr. 18, Seite 968.

16. Runge: Zentralblatt für Gyn. 1926, Nr. 51a, Seite 3386.

17. Slotta: Ist eine Geschlechtsvoraussage möglich? Zentralbl. für Gyn. 1926, Nr. 25, Seite 1630.

18. Schultze: Serodiagnostik der Gravidität. Zeitschrift für Geburtsh. und Gyn. 1928, Seite 93 und 501.

19. Gräfenberg: Beitrag zur Serologie der Frühgravidität. Zeitschrift für Geburtshilfe und Gyn. 1928, Seite 93 und 505.

20. Rupp: Zur Frage der Alkoholextraction nach Lüttge und von Mertz. Archiv für Gyn. 1929, Bd. 133, Seite 143.

21. Aschheim und Zondek: Schwangerschaftsdiagnose aus dem Harn. Klinische Wochenschrift 1928, Nr. 1, Seite 8.

22. Manoiloff: Eine neue Methode zur Bestimmung der Frühschwangerschaft. Kurze Mitteilung, im Besitz des Herrn Prof. Dr. Schmidt, Düsseldorf.

Lebenslauf.

Ich wurde am 21. November 1905 als Sohn des Betriebsführers Karl Feldmüller und dessen Ehefrau Maria, geb. Bonsmann, in Langendreer (Kreis Bochum) geboren. 1912 kam ich auf die katholische Volksschule und besuchte diese 4 Jahre.

Von 1916—1919 war ich auf dem Realgymnasium in Langendreer. Bis zum Abitur, Ostern 1926, besuchte ich dann die Goethe-Oberrealschule in Bochum. Hier bestand ich Ostern 1926 das Abiturientenexamen.

Die nächsten Jahre verbrachte ich als Student auf den Hochschulen Tübingen, Rostock und an der Medizinischen Akademie in Düsseldorf. Ostern 1928 bestand ich das Physikum mit dem Prädikat „gut".

Am 20. Mai 1931 machte ich das medizinische Staatsexamen an der Medizinischen Akademie in Düsseldorf mit dem Gesamtprädikat „gut".

Vom 15. Juni 1931 ab bin ich als Medizinalpraktikant am Elisabeth-Krankenhaus in Bochum tätig.

Am 15. Juni 1932 fand ich Beschäftigung als Assistent am gleichen Krankenhaus.